

# EUROPA i inne badania — znaczenie peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

## EUROPA and other trials — the role of perindopril in the management of ischemic heart disease

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

### Abstract

*The EUROPA trial joins the group of the landmark clinical trials (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE, AIRE, HOPE) documenting the efficacy of ACE treatment in cardiovascular diseases. In this trial, substantial clinical benefit of perindopril treatment in stable angina patients without heart failure symptoms (i.e. low risk patients) was confirmed. The results of EUROPA trial proved that ACE inhibitors, whenever there are no contraindications, should be prescribed in every patient with ischaemic heart disease, regardless of the stage of the condition. In patients receiving other forms of cardiovascular protection (i.e. statins,  $\beta$ -blockers, antiplatelet agents), myocardial infarction is best prevented with perindopril (compared to other ACE inhibitors). Because of its beneficial pharmacological features, treatment with perindopril should be started at the diagnosis and continued for as long as possible, especially that the results of the EUROPA trial confirmed very good tolerability of the drug. (Folia Cardiol. 2004; 11: 75–82)*

**perindopril, ischaemic heart disease, myocardial infarction, heart failure, cardiovascular protection**

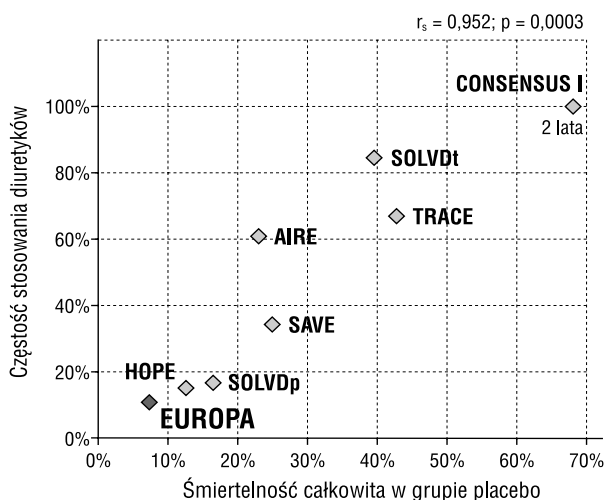
### Wstęp

Zaprezentowane w 2003 r. wyniki badania EUROPA [1] ostatecznie potwierdzają miejsce inhibitorów ACE w leczeniu chorób serca (przy czym stwierdzenie to nie dotyczy ich działania hipotensyjnego, ponieważ bardzo dobrze udokumentowano je już wcześniej). W 1987 r. opublikowano wyniki badania CONSENSUS I, w którym wykazano znaczącą (40-procentową po 6 miesiącach leczenia) redukcję śmiertelności u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [2, 3]. Wraz z odkrywaniem złożonych mechanizmów działania inhibitorów ACE (nie do końca jeszcze poznanych) zakres ich stosowania stale się poszerzał, przynosząc nowe korzyści. Wyniki wielkich badań: SOLVDp, SOLVDt,

SAVE, V-HeFT II, TRACE, AIRE, HOPE [4–12], które całkowicie spełniały kryteria „medycyny opartej na faktach”, potwierdziły istotną redukcję tzw. „twardych punktów końcowych”. Ostatecznie udowodniono więc istnienie wszechstronnych korzyści z zastosowania inhibitorów ACE w chorobach układu krążenia.

Ze względu na różne konsekwencje blokowania układu RAA — znacznie skuteczniejszego niż w przypadku antagonistów receptora  $AT_1$  — inhibitory ACE stały się niemal podstawowymi lekami we współczesnej kardiologii. Interpretując wyniki badania EUROPA, nie sposób pominąć wniosków z poprzednich badań. Wyniki badania EUROPA należy analizować jako nieuchronną konsekwencję założeń terapeutycznych wypracowanych w trakcie wieloletnich badań dotyczących odmiennych populacji, od najbardziej zaawansowanych postaci niewydolności serca, przez zawał serca aż do stabilnej postaci choroby wieńcowej. Na rycinie 1 przedstawiono zależność między śmiertelnością całkowitą w grupie placebo a częstością stosowania leków mo-

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Stefan Grajek  
Os. B. Chrobrego 28/1, 60–681 Poznań  
e-mail: [stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl](mailto:stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl)  
Nadesłano: 30.12.2003 r. Przyjęto do druku: 14.01.2004 r.

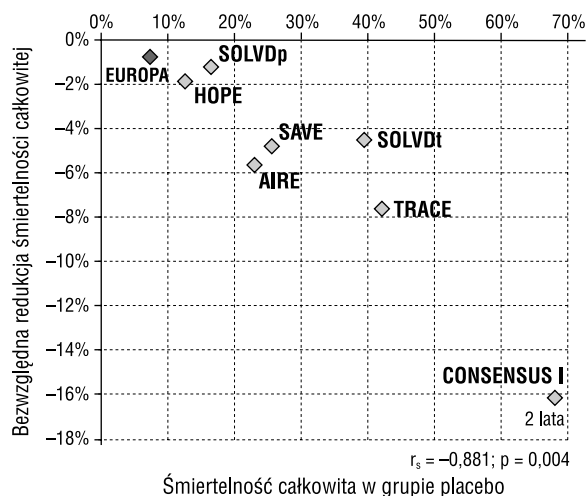


**Rycina 1.** Zależność między śmiertelnością całkowitą w grupie placebo a częstością stosowania diuretyków

**Figure 1.** The relationship between total mortality and diuretics consumption in the placebo group

czopędnych w cytowanych powyżej badaniach. Konieczność przyjmowania diuretyków najczęściej wynikała ze współistnienia niewydolności serca, która nierzadko była jednym z kryteriów włączenia do wymienionych wyżej badań. Zatem odsetek chorych przyjmujących leki moczopędne pośrednio informuje o częstości występowania jawnej klinicznie niewydolności serca (związanej z wysokim ryzykiem zgonu) w badanej populacji. Jak wynika z prezentowanych danych, w badaniu EUROPA odsetek chorych, którzy przyjmowali leki moczopędne był najniższy (9,4%). Diuretyki stosowano przede wszystkim jako element terapii łagodnego nadciśnienia tętniczego (którego częstość występowania w badanej populacji była również najmniejsza).

Z wyraźnej, istotnej statystycznie zależności wynika, że obciążoną stosunkowo najmniejszym ryzykiem populację badania EUROPA — zgodnie z oczekiwaniami — cechowały najniższe wskaźniki śmiertelności (6,9% w badaniu EUROPA w porównaniu z 68,3% w badaniu CONSENSUS I czy też 42,3% w badaniu TRACE). Ze względu na wskaźniki śmiertelności w grupie placebo cytowane badania umownie można podzielić na te, w których wskaźnik ten był wysoki ( $> 20\%$ ) — CONSENSUS I, SOLVD t, TRACE, AIRE, SAVE, umiarkowany (10–20%) — SOLVD p, HOPE, oraz niski ( $< 10\%$ ) — tylko badanie EUROPA — 6,9%. Jest to istotne spostrzeżenie, ponieważ wiele randomizowanych badań klinicznych wskazuje, iż skuteczność leczenia farmakologicznego (np. terapii hipotensyjnej lub stosowania statyn) oraz inwazyjnego (np. inwazyj-



**Rycina 2.** Zależność między bezwzględną redukcją śmiertelności a śmiertelnością całkowitą w grupie osób przyjmujących placebo

**Figure 2.** The relationship between absolute risk reduction of death and total mortality in the placebo group

nego postępowania u chorych z NSTEMI) jest wprost proporcjonalna do stopnia zaawansowania (a zatem wskaźników ryzyka) danej choroby. Ponadto, ograniczając się do porównania populacji badania EUROPA jedynie z badaniami, w których śmiertelność w grupie placebo była niższa niż 20% (np. HOPE), stwierdza się, iż częstość występowania cukrzycy, miażdżycy tętnic obwodowych, udaru mózgu lub nadciśnienia tętniczego jest wyraźnie mniejsza w badaniu EUROPA — i wynosi odpowiednio 12% vs. 38%, 7% vs. 43%, 3% vs. 11% i 27% vs. 47%. Dowodzi to, że populację badania EUROPA charakteryzuje nie tylko najniższa bezwzględna śmiertelność, ale również najmniejsze ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Należy również pamiętać, iż u większości chorych stosowano różne formy protekcji sercowo-naczyniowej (kwas acetylosalicylowy,  $\beta$ -bloker, statyny). W takiej sytuacji w badanej populacji uzyskanie dowodów skuteczności leczenia peryndoprylem było utrudnione. Na rycinie 2 przedstawiono istotną statystycznie zależność między śmiertelnością w grupie placebo a bezwzględną redukcją śmiertelności w wyniku zastosowanego leczenia. Im większa śmiertelność w grupie placebo, tym większa jej redukcja po zastosowaniu leczenia inhibitorem ACE. Bezwzględna redukcja śmiertelności w badaniu EUROPA, zgodnie z oczekiwaniami — proporcjonalnie do najniższego odsetka zgonów w grupie placebo, była najmniejsza i wynosiła 0,8%. Ta istotna zależność potwierdza zasadę, że im większe ryzyko wyjściowe populacji badanej, tym łatwiej jest udo-

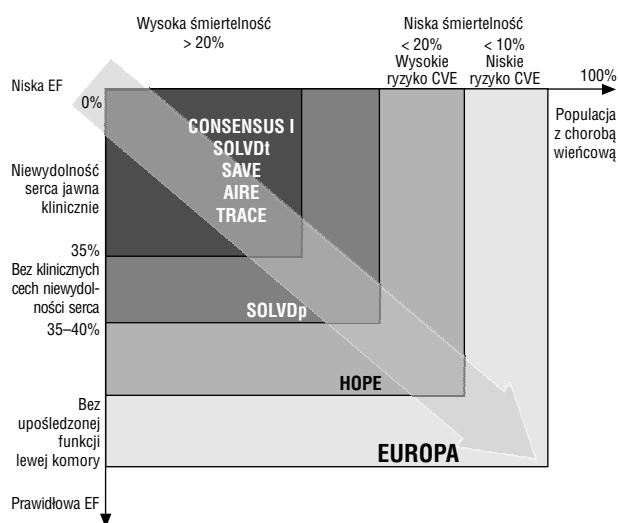
wodnić skuteczność stosowanej metody terapeutycznej. Jej ilustracja nie wynika — co można by podejrzewać — z manipulacji wynikami badań, w których stosowano różne inhibitory ACE. Skuteczność peryndoprylu mierzona redukcją złożonego kryterium oceny w wyodrębnionych podgrupach wysokiego, średniego i niskiego ryzyka w populacji badania EUROPA, zgodnie z zasadą wynosiła odpowiednio: 2,5%, 1,9%, 1,0%. Interpretując wyniki tego badania, należy pamiętać, że taka charakterystyka badanej populacji, niesprzyjająca wykazaniu większych wartości redukcji ryzyka, została narzucona przez wyniki poprzednich badań, w których inhibitory ACE stosowano w coraz szerszym zakresie, oczekując coraz lepszych wyników. Oceniano zarówno niemal oczywisty wpływ peryndoprylu na opór obwodowy i przebudowę lewej komory w niewydolności serca, jak i subtelne molekularne mechanizmy naczynio-protektoryjne (prewencja choroby niedokrwiennej), i to w populacjach, w których ze względów etycznych istnieje konieczność — oprócz testowanej nowej metody terapii — stosowania obowiązującego leczenia kardioprotekcyjnego. Przy takich założeniach szansa na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji śmiertelności całkowitej jest niewielka. Zachowując reguły „medycyny opartej na faktach”, coraz częściej dopuszcza się możliwość wykazania skuteczności nowej metody leczenia jedynie na podstawie analizy złożonego kryterium oceny. Warunkiem koniecznym jest homogeniczna redukcja ryzyka składowych takiego kryterium. Ponadto składowe te powinny odzwierciedlać naturalny przebieg badanej choroby (choroba niedokrwienne: zawały serca zakończone i niezakończone zgonem), nie powinny natomiast obejmować elementów działań lekarskich, np. hospitalizacja, rewaskularyzacja itd. [13]. Takie postulaty badanie EUROPA spełnia całkowicie. Konserwatywny pogląd, według którego znaczenie ma jedynie istotna statystycznie redukcja śmiertelności całkowitej — zapewne metodologicznie najbardziej poprawny — wydaje się obecnie słabo uzasadniony, ponieważ istotność ta zależy w znacznym stopniu od wyjściowej klinicznej charakterystyki badanych populacji. Te natomiast wraz z upływem czasu ulegają nieustannym zmianom. Nie dziwi zatem fakt, że postulat redukcji śmiertelności całkowitej jest bardzo rzadko realizowany [13]. Konieczne staje się zatem uwzględnienie powyższych faktów w rzetelnej interpretacji wyników wielkich badań. Badanie EUROPA z sukcesem kończy wieloletni okres doświadczeń dotyczących poszerzania wskazań do stosowania inhibitorów ACE, dowodząc skuteczności leczenia peryndoprylem także u chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną bez

współistniejącej jawnej klinicznie niewydolności serca, charakteryzujących się niskim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

W celu przybliżenia czytelnikowi wyników badania EUROPA należy omówić kilka istotnych klinicznie zagadnień.

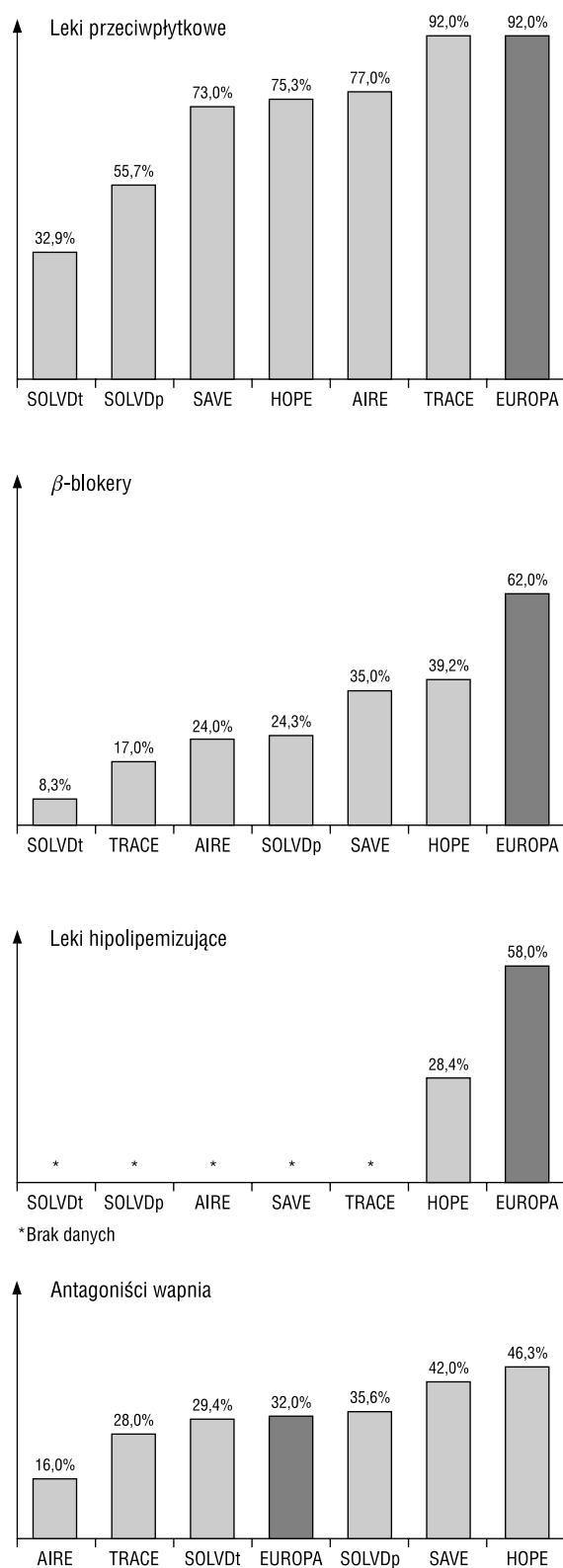
### **Które spośród osób z chorobą niedokrwinną serca są najlepszymi kandydatami do przewlekłego stosowania inhibitorów ACE?**

W badaniach poprzedzających badanie EUROPA choroba niedokrwienne stanowiła etiologiczne tło 80–100% badanych. Skuteczność leczenia inhibitorami ACE wykazano zarówno u chorych z upośledzoną, jak i z prawidłową frakcją wyrzutową, z jawną klinicznie oraz bezobjawową niewydolnością serca, w populacjach o wysokim i umiarkowanym wskaźniku śmiertelności. Badanie EUROPA dokumentuje dalszą skuteczność leczenia peryndoprylem w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową bez objawów jawnej niewydolności serca o niskim ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych. Na rycinie 3 przedstawiono różne populacje osób z chorobą niedokrwinną, w których leczenie inhibitorami ACE przyniosło wymierne korzyści. Wyniki badania EUROPA jednoznacznie potwierdziły, że jeśli nie ma przeciwwskazań, inhibitory ACE (peryndopryl) należy stosować w każdej postaci choroby niedokrwiennej serca.



**Rycina 3.** Inhibitory ACE w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, CVE (cardiovascular events) — incydenty sercowo-naczyniowe; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa

**Figure 3.** ACE inhibitors in the management of ischemic heart disease

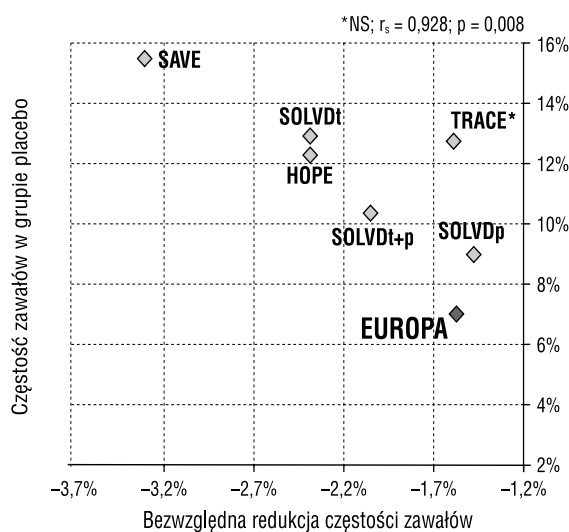


**Rycina 4.** EUROPA vs. inne badania — współistniejące leczenie

**Figure 4.** EUROPA versus other trials — concomitant treatment

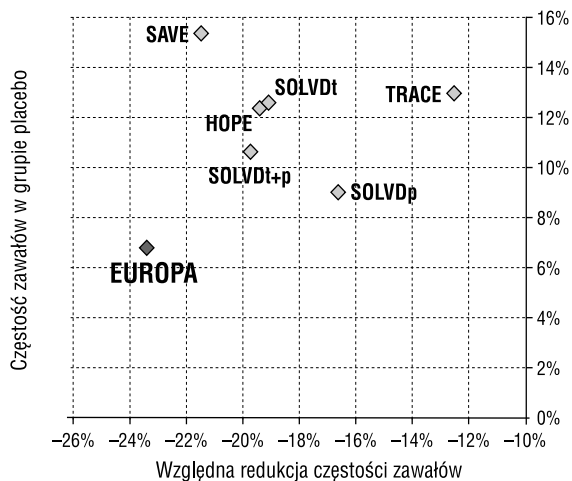
### Czy podczas stosowania powszechnie akceptowanych leków w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca pozytywny wpływ peryndoprylu jest nadal istotny i uchwytany klinicznie?

U większości chorych w badanej populacji stosowano jakąś formę kardioprotekcji. Na rycinie 4 przedstawiono dane dotyczące chorych, u których stosowano te leki w poszczególnych badaniach. Jak wynika z porównania, w badaniu EUROPA pacjenci otrzymywali najczęściej kwas acetylosalicylowy, statyny i  $\beta$ -blokerzy. Różnice te w przypadku leków hipolipemizujących i  $\beta$ -blokerów były znaczące. Oczywiście jest, że — inaczej niż w przypadku antagonistów wapnia — istotne znaczenie dla prewencji epizodów niedokrwienych mają właśnie te trzy grupy leków. A mimo to protekcyjne działanie peryndoprylu w zapobieganiu zawałowi serca zakończonemu i niezakończonemu zgonem okazało się nadzwyczaj skuteczne. Na rycinie 5 przedstawiono zależność między częstością występowania zawałów serca w grupie placebo a ich bezwzględną i istotną redukcją w grupach leczonych inhibitorami ACE w porównywanych badaniach. Istotna i ujemna ( $r_s = 0,928$ ;  $p = 0,008$ ) korelacja nie uwzględnia badania TRACE (choć umieszczono je na schemacie), bowiem w tym badaniu nie obserwowano istotnej redukcji częstości występowania zawału serca. Widoczna jest również zależność wyraźnie odzwiercie-



**Rycina 5.** Zależność między częstością występowania zawałów serca w grupie przyjmującej placebo a bezwzględną ich redukcją

**Figure 5.** The relationship between the incidence of myocardial infarction and absolute risk reduction in the placebo group



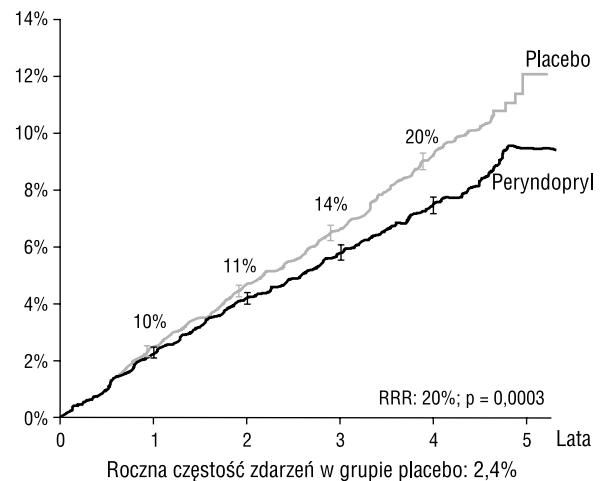
**Rycina 6.** Względna redukcja częstości występowania zawałów serca w porównywanych badaniach (nie jest ona tożsama z ilorazem szans [odds ratio])

**Figure 6.** Relative risk reduction for myocardial infarction in compared trials (it is not equal to odds ratio)

dlaąca zasadę „im gorzej tym lepiej” (tj. im bardziej zagrożeni są chorzy w badanej populacji w chwili włączenia do badania, tym wyraźniejsza redukcja ryzyka pod wpływem zastosowanej interwencji terapeutycznej). Najmniejszemu odsetkowi chorych z zawałem serca w grupie placebo w badaniu EUROPA (6,8%) odpowiadała niemal najmniejsza, ale istotna bezwzględna redukcja 1,6% (SOLVDp — 1,5%). Analogiczne parametry na przykład w przypadku badania SAVE wynosiły odpowiednio 15,2% i 3,3%. Uwzględniając wyjściowe ryzyko populacji, bezwzględna redukcja częstości zawału serca w badaniu EUROPA, mimo że niemal najniższa (proporcjonalna do zawałów w grupie placebo), jest jednak relatywnie najbardziej wyraźna. Na rycinie 6 przedstawiono względną redukcję częstości zawału serca w grupie leczonej inhibitorami ACE w cytowanych badaniach. Jedynie w badaniu EUROPA u chorych leczonych peryndoprylem redukcja ta była większa od 22%. Należy przy tym pamiętać, że dotyczy to populacji, w której u większości badanych stosowano aktywne leczenie kardioprotekcyjne. Jest zatem oczywiste, że peryndopryl włączony do terapii lekami hipolipemizującymi,  $\beta$ -blokerami i lekami przeciwplatekowymi ujawnia dodatkowe i istotne korzyści kliniczne.

Z patofizjologicznego punktu widzenia badanie EUROPA wyraźnie potwierdziło istnienie dwóch odmiennych mechanizmów działania peryndoprylu, choć w przypadku każdego z nich postępowanie terapeutyczne jest podobne.

**Mechanizm naczynioprotekcyjny.** Na rycinie 7 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera, pre-

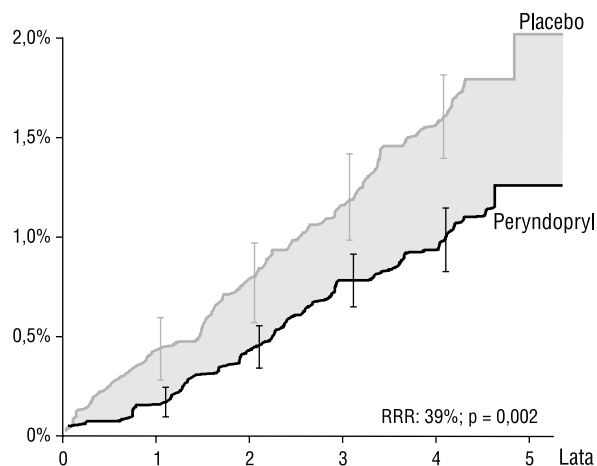


**Rycina 7.** Peryndopryl zmniejsza łączne ryzyko zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem, zatrzymania krążenia

**Figure 7.** Perindopril decreases the combined risk of cardiovascular events, non-fatal myocardial infarction and cardiac arrest

zentujące częstość występowania złożonego kryterium oceny w grupie placebo i w grupie leczonej peryndoprylem podczas 5-letniej obserwacji.

Widać wyraźnie, że krzywe zaczynają się rozchodzić po roku, a w miarę upływu czasu różnica częstości złożonego kryterium oceny powoli, ale stale się zwiększa. Dopiero po około 2 latach konsekwentnego leczenia można spodziewać się istotnych korzyści klinicznych. Jest to typowy efekt obserwowany podczas terapii wszystkimi inhibitorami ACE, niezależnie od ich właściwości farmakokinetycznych. Krótkotrwałe podawanie inhibitorów ACE nie wpływa na niedokrwienie mięśnia sercowego [14]. Mechanizmy naczynioprotekcyjne są bardzo złożone i nie do końca wyjaśnione. Powszechnie znana i udokumentowana normalizacja funkcji śródbłonna [15] jest istotnym, ale nie jedynym przykładem szeroko rozumianego działania naczynioprotekcyjnego. Zalicza się tu również inne, nie do końca zdefiniowane zjawiska, takie jak: czynniki profibrynolityczne, „uodpornienie” ściany naczyniowej, „stabilizacja” blaszki miażdżycowej [16, 17]. Należy także pamiętać, że stężenie enzymu konwertującego w ścianie naczynia zmienionego miażdżycowo wzrasta — jako wyraz aktywności nieswoistego procesu zapalnego, jakim w istocie jest miażdżycyca [18]. Faktem jest, że protekcyjne działanie inhibitorów ACE wymaga czasu. Uważa się jednak, że jest to działanie głęboko ingerujące w molekularne procesy zachodzące w ścianie naczyniowej, dlatego skuteczność leku wyraźnie wzrasta wraz z czasem jego stosowania. Nie jest wykluczone, że



**Rycina 8.** Peryndopryl zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (Zaadaptowano z: Fox K., Remme W. Kongres ESC 2003 Wiedeń, prezentacja ustna, [www.europa-trial.org](http://www.europa-trial.org))

**Figure 8.** Perindopril decreases the risk of hospitalization caused by heart failure (From: Fox K., Remme W. ESC Congress 2003 Vienna, oral presentation, [www.europa-trial.org](http://www.europa-trial.org))

naczynioprotekcyjne działania inhibitorów ACE zależą także od struktury morfologicznej blaszki miażdżycowej (przewaga lipidów z cienką blaszką włóknistą lub zwłókniała blaszka z powierzchownymi nadżerkami). Wiedząc o odległych w czasie korzyściach wynikających z naczynioprotekcyjnego działania inhibitorów ACE, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od momentu rozpoznania choroby niedokrwiennej serca.

**Mechanizm hemodynamiczny i neurohumoralny.** Na rycinie 8 przedstawiono krzywe obrazujące częstość hospitalizacji chorych z powodu niewydolności serca. Łatwo dostrzec zasadniczą różnicę w porównaniu z krzywymi na rycinie 7. Krzywe na rycinie 8, obrazujące skuteczność prewencji rozwoju niewydolności serca, rozchodzą się już po kilku miesiącach, po roku różnica jest bardzo wyraźna, natomiast po 4 latach redukcja wynosi 40%. Korzystny wpływ na przebudowę lewej komory jest wypadkową wielu złożonych mechanizmów. Badania z zastosowaniem biopsji serca u ludzi dowiodły, że już po 12 miesiącach (odzwierciedlają to krzywe Kaplana-Meiera) w wyniku obniżenia oporu obwodowego i aktywnego tłumienia układu RAA w sercu następuje istotny spadek masy mięśniowej, zmniejszenie zawartości kolagenu (zwłóknienie śródmiąższowe i okołonaczyniowe) i — co najistotniejsze — znaczna poprawa rezerwy wieńcowej [19]. Korzystny wpływ peryndoprylu na przebudowę lewej komory bez wątpienia wynika również z istnienia innych jego wyjątkowych własności, takich jak: istotne blokowanie miokardialnej syntezy aldostero-

nu [20], który jest potężnym czynnikiem stymulującym włóknienie czy (obserwowany już po 14 dniach) istotny spadek stężenia molekuł adhezyjnych w surowicy chorych z niewydolnością serca [21]. Molekuły adhezyjne są niezbędnym czynnikiem umożliwiającym destrukcyjne oddziaływanie makrofagów na komórki śródbłonna i miocyty, prowadzące do ich martwicy. Najnowsze badania dowodzą, że już po miesiącu stosowania inhibitorów ACE u chorych po zawale serca dochodzi do istotnego spadku stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*), białka C-reaktywnego, co korzystnie powstrzymuje progresję rozstrzeni lewej komory [22]. Obserwowana po 3 miesiącach poprawa kurczliwości lewej komory u osób z chorobą niedokrwinną serca leczonych peryndoprylem istotnie korelowała ze wzrostem stężenia bradykininy w surowicy [23]. Te wielorakie i złożone, ale zdecydowanie szybciej ujawniające się mechanizmy, które wpływają na przebudowę lewej komory, objawiają się już po kilku miesiącach korzystnym efektem klinicznym, co ilustruje wczesne rozejście się krzywych Kaplana-Meiera. Uwzględniając właściwości peryndoprylu w zapobieganiu rozwojowi niewydolności serca, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca należy rozpocząć podawanie leku od momentu rozpoznania tego schorzenia.

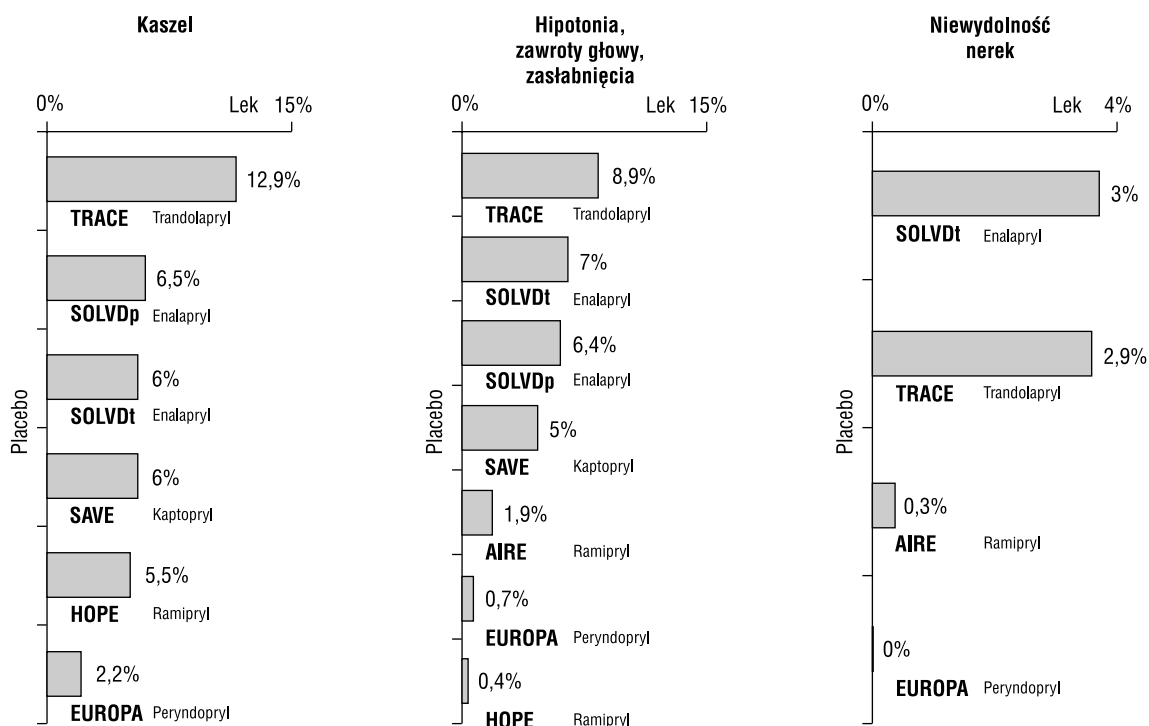
Niezależnie zatem od właściwości ujawnionych mechanizmów: wolnego — naczynioprotekcyjnego i szybkiego — hemodynamicznego i neurohumoralnego, kliniczny imperatyw korzyści dla chorego nakazuje jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia peryndoprylem.

### Jakich działań niepożądanych należy się spodziewać podczas stosowania peryndoprylu w dawce 8 mg?

Z danych wynika, że tolerancja leku jest dobra, co potwierdza fakt, iż odsetek działań niepożądanych w grupie peryndoprylu nie różnił się od zanotowanego w grupie placebo. Na rycinie 9 przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane w grupie przyjmującej lek i w grupie placebo w badaniu EUROPA i innych podobnych badaniach. Jak wynika z wyliczonych i innych dostępnych danych, mimo stosowania większej dawki peryndoprylu, oszacowane w badaniu EUROPA wskaźniki są niezwykle korzystne. Można zatem stwierdzić, że wysokiej skuteczności peryndoprylu towarzyszą znikome objawy uboczne.

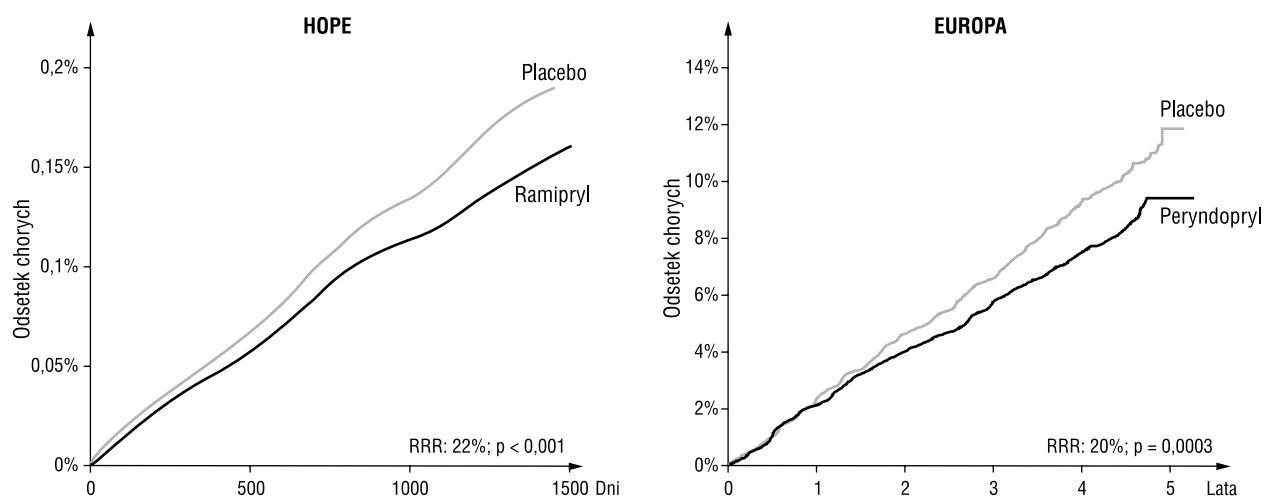
### Jak długo należy stosować peryndopryl w leczeniu choroby niedokrwiennej serca?

Na rycinie 10 zestawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera obrazujący częstość występowania złożonych kryteriów oceny w badaniach HOPE



**Rycina 9.** EUROPA vs. inne badania — działania niepożądane [różnica (%): lek-placebo]

**Figure 9.** EUROPA versus other trials — adverse effects [subtraction (%): drug-placebo]



**Rycina 10.** Porównanie krzywych Kaplana-Meiera w badaniach HOPE i EUROPA

**Figure 10.** Kaplan-Meier plots in HOPE and EUROPA trials

i EUROPA. Krzywe te w obu badaniach przebiegają identycznie (podobny okres obserwacji) i wraz z upływem czasu rozchodzą się. Oznacza to, że korzyści stosowania inhibitorów ACE zwiększają się wraz z czasem stosowania leku. Teoretycznie wzrastają one w sposób ciągły, jeśli konsekwentnie stosuje się inhibitor ACE i nie ma żadnego powodu, aby wobec zaprezentowanych wyników odrzucić taką interpretację. Zatem, ponieważ korzyści stosowania peryndo-

prylu zwiększają się w miarę upływu czasu, leczenie należy kontynuować tak długo, jak jest to możliwe.

#### Akronimy badań wymienionych w niniejszym artykule:

EUROPA — *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*  
 CONSENSUS — *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*

SOLVD — *Studies Of Left Ventricular Dysfunction*  
SAVE — *Survival And Ventricular Enlargement study*  
TRACE — *TRAndolapril Cardiac Evaluation*

AIRE — *Acute Infarction Ramipril Efficacy study*  
HOPE — *Heart Outcomes Prevention Evaluation*  
V-HeFT — *Vasodilator-Heart Failure Trial*

## Streszczenie

*Badanie EUROPA należy do cyklu wielkich badań: CONSENSUS SOLVD, SAVE, TRACE, AIRE, HOPE, dokumentujących skuteczność leczenia inhibitorami ACE w chorobach układu krążenia. W badaniu tym wykazano istotne korzyści kliniczne ze stosowania peryndoprylu u chorych ze stabilną dławicą piersiową, bez objawów niewydolności serca i charakteryzujących się niskim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki badania EUROPA potwierdziły, że przy braku przeciwwskazań inhibitory ACE należy stosować w każdej postaci choroby niedokrwiennej serca. Spośród wszystkich inhibitorów ACE peryndopryl najskuteczniej zapobiega wystąpieniu zawału serca u chorych stosujących inne formy protekcji sercowo-naczyniowej (statyny,  $\beta$ -bloker, leki przeciwplatekcyjne). Korzystne mechanizmy działania uzasadniają stosowanie tego leku od momentu rozpoznania choroby i kontynuowanie leczenia tak długo, jak jest to możliwe, zwłaszcza wobec, potwierdzonej w badaniu, bardzo dobrej jego tolerancji. (Folia Cardiol. 2004; 11: 75–82)*

**peryndopryl, choroba niedokrwien, zawał serca, niewydolność serca, naczynioprotekcja**

## Piśmiennictwo

1. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized double-blind, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
2. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
3. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. For the CONSENSUS I investigators. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten years follow up of CONSENSUS I. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 136–139.
4. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
5. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
6. Yusuf S., Pepine C., Graces C. i wsp. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173–1178.
7. Cohn J., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-sosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
8. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
9. Ruhefort J., Pfeffer M., Moye L. Effect of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of SAVE. *Circulation* 1994; 90: 1731–1780.
10. AIRE study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
11. Kober L., Torp-Pedersen Ch., Carlsen J. i wsp. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
12. The HOPE investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
13. Freemantle N., Calvert M., Wood J., Eastaugh J., Griffin C. Composites outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554–2559.
14. Pepine C., Rouleau J., Annis K. i wsp. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: QUASAR Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 2049–2059.
15. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold-pressor test — induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115–3122.
16. Ambrose J., Martinez E. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002; 105: 2000–2004.
17. Timmis A. Plaque stabilisation in acute coronary syndromes: clinical considerations. *Heart* 2003; 89: 1268–1272.
18. Diet F., Pratt R., Berry G. i wsp. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756–2767.
19. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M., Strauer B. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–255.
20. Mizuno Y., Yasue H., Yoshimura M., Fujii H. i wsp. Effects of perindopril on aldosterone production in the failing human heart. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1197–1200.
21. Wang X.-M., Li Y., Li H.-F., Liu F., Jia G. Effect of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002; 88: 417.
22. Uehara K., Nomura M., Ozaki Y. High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2003; 18: 67–74.
23. Morishita T., Tsutsui M., Shimokawa H. i wsp. Long-term treatment with perindopril ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia with coronary artery disease. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002; 88: 100–107.